

要 約

| | | | | |
|------|---------|---|-----|---------|
| 報告番号 | (甲) 乙 第 | 号 | 氏 名 | 福 井 正 樹 |
|------|---------|---|-----|---------|

主 論 文 題 名

Reduced Expression of VAMP8 in Lacrimal Gland Affected by Chronic Graft-versus-Host Disease

(慢性移植片対宿主病の涙腺におけるVAMP8の発現低下)

(内 容 の 要 旨)

造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病 (chronic graft-versus-host disease : cGVHD) の中で最も多い眼合併症はドライアイである。cGVHD患者では、外分泌腺や粘膜上皮が標的臓器であり、結膜の微絨毛やムチンの障害、涙液分泌低下、涙腺上皮の高度な炎症を来すという報告がある。しかし、cGVHDのドライアイの発症機序は解明に至っていない。本研究では、cGVHD患者とマウスモデルの涙腺上皮で、顆粒分泌の際に分泌顆粒の細胞膜への融合に働くタンパク質の一つvesicle-associated membrane protein 8 (VAMP8) の発現低下を検討した。

cGVHD症例の涙腺を対象に、シェーグレン症候群患者の涙腺を対照として比較すると、腺房の萎縮と線維化、炎症細胞浸潤、腺房上皮細胞の分泌顆粒の減少、腺房上皮細胞のE-cadherinとVAMP8の発現が低下する部位の一致を認めた。これらにより、涙腺の炎症細胞浸潤による涙腺上皮細胞の障害とVAMP8の発現低下がcGVHDによるドライアイの病態に関連すると考えられた。

次に、cGVHDマウスモデルの作成のために、ドナーとしてcGVHD群にはB10.D2マウスを、対照群にはBALB/cマウスを用い、レシピエントのBALB/cマウスに骨髓移植を施行した。骨髓移植後3~8週のcGVHD群の涙液分泌量、涙腺の超微形態を含めた病理組織学的、免疫組織学的検討及びVAMP8の遺伝子発現を対照群と比較した。cGVHD群では腺房の萎縮と線維化、炎症細胞浸潤、腺房上皮細胞の分泌顆粒の減少、腺房上皮細胞のE-cadherinとVAMP8の発現低下を認め、ヒトcGVHD涙腺の所見を反映していた。電子顕微鏡像では筋上皮細胞の基底膜の破綻、間質へ伸長した細胞質突起と浸潤を認め、細胞極性の消失や間質への遊走といった特性から、筋上皮細胞が活性化し上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition : EMT) を来すと考えられた。蛍光免疫染色像でのVAMP8の蛍光強度は、骨髓移植後3週、5週ともにcGVHD群で対照群より有意に低下した。涙液分泌量は、野生群、対照群、cGVHD群で骨髓移植後3週の3群間内に有意差はなく、8週でcGVHD群が他2群に比し有意に低下した。涙腺組織の定量PCRでVAMP8のmRNA発現量は骨髓移植後3週、5週、8週でcGVHD群は対照群に対し、それぞれが0.6, 1.1, 1.0倍であり、3週で有意に低下した。

以上より、cGVHDマウスモデルの発症時期にVAMP8の発現が低下し、その後の涙液分泌低下に影響すると考えられた。cGVHD患者における涙腺・結膜とEMTの既報、本論文でのcGVHDマウスモデル涙腺上皮細胞でE-cadherinの発現低下、筋上皮細胞の極性変化、遊走能獲得を示唆する形態変化から、涙腺でのVAMP8の発現低下にEMTの関連が示唆され、cGVHDドライアイの発症機序解明へのさらなる分子生物学的検討が必要と考えられた。